



US005559152A

United States Patent [19]**Komissarova et al.**[11] **Patent Number:** **5,559,152**[45] **Date of Patent:** **Sep. 24, 1996**[54] **PHARMACEUTICAL COMPOSITION
HAVING ANTIACOHOLIC ACTIVITY**

[76] **Inventors:** **Irina A. Komissarova**, ulitsa Medikov, 24, kv. 47; **Julia V. Gudkova**, ulitsa Berzarina, 9, kv. 94; **Tatyana D. Soldatenkova**, Pokrovsky bulvar, 14/5, kv. 73, all of Moscow; **Natalya M. Burbenskaya**, Ozersky raion, selo Sennitsy, Moscovskaya oblast; **Tatyana T. Kondrashova**, ulitsa Severodvinskaya, 9, kv. 305; **Irina L. Kalantar**, ulitsa Festivalnaya, 28, kv. 66, both of Moscow, all of Russian Federation; **Jury M. Toropov**, ulitsa Moldybaeva, 28, kv. 24, Beshkek, Kyrgyzstan; **Galina F. Semenova**, ulitsa Perekopskaya, 11, kv. 43, Moscow, Russian Federation; **Rjurik P. Nartissov**, ulitsa Medikov, 24, kv. 47, Moscow, Russian Federation; **Elena V. Kalinina**, ulitsa Teply Stan, 15, kv. 14, Moscow, Russian Federation

[21] **Appl. No.:** **204,163**[22] **PCT Filed:** **Jul. 6, 1992**[86] **PCT No.:** **PCT/RU92/00134**§ 371 Date: **May 24, 1994**§ 102(e) Date: **May 24, 1994**[87] **PCT Pub. No.:** **WO94/01099****PCT Pub. Date:** **Jan. 20, 1994**[51] **Int. Cl.⁶** **A61K 31/19**[52] **U.S. Cl.** **514/557; 514/810; 514/811**[58] **Field of Search** **514/557, 810, 514/811**[56] **References Cited****FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

0363337	4/1990	European Pat. Off. .
3111770	10/1982	Germany .
3641495	7/1991	Germany .
1090405	5/1984	U.S.S.R. .
2198041	6/1988	United Kingdom .

OTHER PUBLICATIONS

Ronai, E. et al. "The Inhibitory Effect . . ." *Int. J. Radiat. Bio.*, 1987 vol. 51, No. 4611617 pp. 3611-3617.
 Ivnitcki, Y. Y. et al. "Protection of Mice . . ." *Radiobiology, Academy of Science of USSR*, vol. 30, 5 ed., 1990, pp. 704-706.
 Freidman, S. L. et al. "Comparison of Effect. . ." *Succinic Acid Therapeutic Effect, Academy of Science of the USSR*, 1976, pp. 49-55, pp. 106-110.
 Mochizuki et al., "Intoxication-free alcohol beverages", *Chemical Abstracts* 108:93106, 1990.

Primary Examiner—Kevin E. Weddington
Attorney, Agent, or Firm—Ladas & Parry

[57] **ABSTRACT**

A pharmaceutical composition having antialcoholic activity, stimulating energy metabolism and acid-forming and secretory functions of stomach mucosa, having radioprotective and anticholera activities contains a mixture of succinic acid and citric acid or pharmaceutically acceptable salts thereof as an active ingredient.

A method for preventing and treating alcohol intoxication and alcohol abstinence syndrome, stimulating energy metabolism stimulating and diagnosing acid-forming and secretory functions of stomach mucosa, protecting against radiation damage and preventing cholera which comprises oral administration of an effective amount of the present composition.

9 Claims, 2 Drawing Sheets

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平6-510547

第3部門第2区分

(43)公表日 平成6年(1994)11月24日

(51)Int.Cl. ³	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 31/19	ADR	9454-4C	
	A F F		
	A G Z		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 16 頁)

(21)出願番号	特願平6-503200	(71)出願人	コムスサローバ, イリナ アレクセエフナ ロシア連邦, 115304, モスコウ, ウリツァ メディコフ 24-47
(86) (22)出願日	平成4年(1992)7月6日	(71)出願人	グドコーバ, ユーリア バシリエフナ ロシア連邦, 123298, モスコウ, ウリツァ ベルザリナ 9-94
(85)翻訳文提出日	平成6年(1994)3月7日	(71)出願人	ソルダテンコーバ, タチアナ ドミトリ エフナ ロシア連邦, 109028, モスコウ, ボクロフ スキー ブルバル 14/5-73
(86)国際出願番号	PCT/RU92/00134	(74)代理人	弁理士 石田 敬 (外3名)
(87)国際公開番号	WO94/01099		
(87)国際公開日	平成6年(1994)1月20日		
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, N L, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM , GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG), AU , CA, HU, JP, KR, RU, US		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝と胃粘膜の酸を生成し分泌する機能とを刺激し、放射線防御活性と抗コレラ活性を有する医薬組成物

(57)【要約】

抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝および胃粘膜の酸生成および分泌機能を刺激し、放射線保護および抗コレラ活性を有する製剤組成物は、コハク酸およびクエン酸の混合物またはそれらの製剤学的に許容される塩類を活性成分として含有する。有効量の本発明の組成物を経口的に投与することからなる、アルコール中毒およびアルコール禁断症候群を予防および処置し、エネルギー代謝を刺激し、胃粘膜の酸生成および分泌機能を刺激および診断し、放射線の損傷に対して保護し、そしてコレラを予防する方法。

特許(内容に変更なし)

請 求 の 範 囲

1. コハク酸およびクエン酸の混合物またはそれらの製剤学的に許容されうる塩類を活性成分として含有することを特徴とする、抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝、胃粘膜の酸生成および分泌機能を刺激し、放射線防護および抗コレラ活性を有する経口的投与のための製剤組成物。

2. 0.1~0.3 gのコハク酸および0.025~0.085 gのクエン酸または経口的投与の製剤学的に許容されうる塩類を含有することを特徴とする、液体または粉末の形態の請求の範囲1に記載の製剤組成物。

3. 製剤学的溶媒として水またはアルカリ性ミネラルウォーターを含有することを特徴とする、請求の範囲1および2に記載の製剤組成物。

4. 有効量の請求の範囲1に記載の製剤組成物を経口的に投与することによるアルコール中毒およびアルコール禁断症候群を予防および処置する方法。

5. 有効量の請求の範囲1に記載の製剤組成物を経口的に投与することによるエネルギー代謝を刺激する方法。

6. 有効量の請求の範囲1に記載の製剤組成物を経口的に投与することによる胃粘膜の酸生成および分泌機能を刺激および診断する方法。

7. 有効量の請求の範囲1に記載の製剤組成物を経口的に投与することによる放射線の損傷に対して保護する方法。

8. 有効量の請求の範囲1に記載の製剤組成物を経口的に投与することによるコレラを予防する方法。

よび飲料用の添加物として用いられる前記組成物は抗毒活性を有しかつアルコール依存性を低下させるがアルコール防護活性を全く示さず、またその製造費用は高価で原料の起源は限定されており、さらに、標準の組成 (standard norm) はこの組成物についてほとんど設定することができない。

アルコール中毒症には、胃粘膜の酸を生成し分泌する機能が低下した結果現れる疾患の主な徴候の一つである食欲不振、および無力症が併発することが知られている。

コハク酸を用いて、エネルギー代謝と胃粘膜の塩酸分泌とを刺激する方法は公知である ("Terapevticheskoe dejstvie jantarnoj kisloty" (コハク酸の治療作用), the USSR Academy of Sciences, 収載文献、1976年、Puschino, 49~55頁; 106~107頁)。しかし前記作用は不安定であり、機能活性の低下が付随する。

胃の酸を生成し分泌する機能の診断法には、ヒスタミンおよびベンタヒスタミンのような医薬が広く用いられている。しかしヒスタミンを使用すると、じんましん、喉頭水腫、アナフィラキシーショックのような併発症をしばしば起こすので使用は制限されている。ベンタヒスタミンを投与すると、流涎、嘔吐、胃痛、低血圧、痙攣胃の酸を生成し分泌する機能が低下し食欲不振が起こる。

現在、コレラを予防するため各種の抗生物質とワクチンが使用されている。しかし抗生物質は毒性で効果が低いので投与してもコレラの伝播を制限することはできない。ワクチンを投与すると、アレルギー性と毒性の併発症を起こすことが多く、このワクチンの使用は、比較的長期間にわたって特異免疫を起こしかつ有効な防衛期間が比較的短いために制限されている。それ故、コレラ蔓延地域が現れるとこれらのワクチンは不満足な効果しか与えないようである。

各種のクラスの化合物で覆われる広範囲の放射線防護剤は公知で

特許(内容に変更なし)

明 細 書

抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝と胃粘膜の酸を生成し分泌する機能を刺激し、放射線防護活性と抗コレラ活性を有する医薬組成物

発明の技術分野

本発明は医薬に関し、詳しくは、抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝と胃粘膜の酸を生成し分泌する機能を刺激し、放射線防護活性と抗コレラ活性を有する新規な医薬に関する。

発明の背景

クエン酸を含有しかつ抗毒活性を有し広く使用されている抗アルコール医薬であるアルコーツェルツァー (alco-zelzer) は公知であり、この医薬は急性アルコール中毒の期間中に投与される。しかし、アルコーツェルツァーは家庭でアルコール中毒を治療するために時々投与するに過ぎない。アルコール常用患者の正常な解毒を行うためにアルコーツェルツァーを長期間にわたって使用すると、アスピリンの存在が原因で重篤な合併症を起こす。この合併症としては、消化不良、胃粘膜の病変、神経系の機能障害および血液凝固性がある。その上にアルコーツェルツァーはアルコール依存性を低下させることはできずかつアルコール防護活性 (alco-protective activity) を全く示さない。すなわち前記医薬はアルコール中毒を防止するのに使用することはできない。

クエン酸とコハク酸および80種を超える天然成分を含有する生物学的物質に基づいた抗アルコール組成物は公知である (英国特許第 2,198,041号および西独特許第 3,641,495号)。アルコール飲料お

ある。しかしこれらの化合物は有毒でしかも高投与量で使用しなければならない。近年、天然の代謝産物中に放射線防護剤を見つける努力が鋭意なされている。特にコハク酸の放射線防護作用が発見されたが、このような作用を得るのに必要な投与量は非常に高い (TaylorおよびFrancis, International Journal of Radiation Biology (英国)、51巻、4号、611~617頁、1987年; Radiobiologia, Nauka Publishers (モスクワ)、30巻、5号、704~706頁、1980年)。

当該技術分野の現在の技術水準では、アルコール解毒活性とアルコール防護活性の両方を示すことができて、アルコール依存性を低下させ、エネルギー代謝と胃粘膜の酸を生成し分泌する機能を増大し、食欲を改善し、かつ放射線防護活性と抗コレラ活性を示す絶対安全な医薬 (アルコール中毒の急性段階では非常に必要である) は知られていない。

発明の詳細な説明

本発明の医薬組成物は新規の組成物であり、従来技術には開示されていない。

本発明の基本目的は、アルコール解毒活性とアルコール防護活性を有し、アルコール依存性を低下させ、エネルギー代謝と胃粘膜の酸を生成し分泌する機能を刺激し、放射線防護活性と抗コレラ活性を有し、副作用を起こさない高度に有効な非毒性組成物である。

本発明の目的は、活性成分と医薬溶媒からなる本願の特許請求組成物が活性成分としてコハク酸とクエン酸またはその医薬として許容される塩の混合物を含有することによって達成される。

本発明の医薬組成物は、粉末剤、液剤または錠剤の形態でもよい。そして本発明の組成物は、一回の投与量が 0.1~0.3 g のコハク酸

特表平6-510547 (3)

および 0.025~0.085 g のクエン酸またはその塩類として許容される塩であり、液剤もしくは粉末剤の形態で用いることが好ましい。また本発明の組成物は水またはアルカリ性ミネラルウォーターを溶媒として含有していることが好ましい。

本発明の医薬組成物は、高度に有効なアルコール解毒活性とアルコール防固活性を有し、アルコール依存性を低下させ、エネルギー代謝と胃粘膜の酸を生成し分泌する機能を刺激し、放射能防御活性と抗コレラ活性をもっている。そして前記組成物は、急性アルコール中毒とその後作用の予防と治療、軽い植物性障害 (asthenovegetative disorder) の治療およびアルコール禁断症状の無力期間の食欲の改善に用いる。また胃腸部の医院では胃粘膜の分泌を促進する診断剤として用いることができ、放射能による損傷を防御し、かつコレラを予防するのにも使用できる。

図面の簡単な説明

本発明を図面によってさらに開示する。

図 1 は X 線造影されたラットの死亡率に対して、本発明の組成物とグルタチオンによって起る作用を示す。

図 2 A は、第一試験グループからの被検患者のスピーチ (speech) の一時的特性に対する本発明の組成物の作用を示す。

図 2 B は、第二試験グループからの被検患者のスピーチの一時的特性に対する本発明の組成物の作用を示す。

図 2 C は、第三試験グループからの被検患者のスピーチの一時的特性に対する本発明の組成物の作用を示す。

最も好ましい実施態様

本発明の組成物はコハク酸とクエン酸の混合物である。これらの

カルボン酸は天然の代謝産物であり、植物と動物の組織中に存在し、実験室の条件下では、白色無臭の粉末の形態で、水およびアルカリ溶液に容易に溶解するが、エチルアルコールと油類には溶解性が低い。

本発明の組成物は、動物実験およびヒトの患者を利用して医院で試験した。

本発明の組成物の抗アルコール活性は、体重が各々 30~40 g の雄の両性動物、体重が各 20~25 g のマウス、および体重が各々 200~250 g の雄のラットを使って試験した。

ラナ・テンボラリア (*Rana temporaria*) の蛙の標準モデル (脳半球と嗅覚神経を露出させてある) を用いて、嗅覚神経の刺激を、2 分間あたり 1 回の頻度で 40~60 分間行い、始原海馬の誘発された電位を自動記録させた。誘発された電位の五つの基本要素からなる振幅を自動記録した。すなわち求心性奔射の到達と、求心性刺激シナプス後電位の発生を示す正の要素 (PC₁)、早期阻害シナプス後電位の発生に関する負の要素 (NC)、逆刺激シナプス後電位の始原海馬の発生およびニューロン中の奔射放電に関する正の電位 (PC₂)、後期阻害シナプス後電位を特徴づける負の電位 NP₁、およびニューロンの長期の脱分極電位に関する後期の正の電位 (PC₃) である。

誘発される電位を自動記録する前に、10 頭の動物からなる第一群に、本発明の組成物を 3.5 mg/kg 動物体重の投与量で (筋内注射によって) 投与し、20 分後に 10% エタノールを 0.5 g/kg 動物体重の投与量で注射した。10 頭の動物からなる第二群には、同量の食塩水を投与し 20 分後に同投与量の 10% エタノールを注射した。また 10 頭の動物からなる対照群には、対応する量の食塩水だけを投与した。試験結果を表 1 に示す。

表 1 は、本発明の組成物を予め投与しておく、エタノールは、

表 2

特許請求組成物の、マウスとラットのオンサイド状態の持続期間に対する作用 (単位: 分、M±m)

動物の群	群当りの動物の数	オンサイド状態の持続期間	検定の危険率 (frith of the tests), p
マウス			
対照: 10% エタノール (2 g/kg 動物体重) + 水		23.6 ± 1.89	
試験: 10% エタノール (2 g/kg 動物体重) + 特許請求組成物	10	4.5 ± 0.47	< 0.01
対照: 10% エタノール (3 g/kg 動物体重) + 水		34.0 ± 8.4	
試験: 10% エタノール (3 g/kg 動物体重) + 特許請求組成物	10	13.0 ± 2.4	< 0.05
対照: 25% エタノール (6 g/kg 動物体重) + 水		100.0 ± 7.2	

誘発される電位の成分の振幅に顕著な変化を起こさないことを示しており、この事実本発明の組成物のアルコール防固的解毒活性を証明している。

表 1

特許請求組成物の、蛙の始原海馬の誘発電位の成分の振幅に対する作用 (対照に対する百分率、M±m)

誘発電位の成分	誘発電位の成分の振幅	
	第一群 特許請求組成物 + エタノール	第二群 食塩水 + エタノール
PC ₁	92.35 ± 0.98*	88.72 ± 0.17
NC	92.86 ± 7.15	86.86 ± 12.09
PC ₂	94.04 ± 0.71*	49.87 ± 1.48
NP ₁	87.37 ± 11.18*	79.53 ± 0.22
PC ₃	78.79 ± 12.12*	83.22 ± 1.40

注: 誘発電位の成分の省略なしの名称は上記のとおりである。

x は第二群と差があることを意味する (p < 0.05)。

マウスとラットにおける急性アルコール中毒の発生に対する本発明の組成物の作用について試験した。試験動物には、本発明の組成物を、3.75 mg/kg 動物体重の投与量で投与し (胃中投与)、20 分後にエタノールを 2、3、4、5 および 6 g/kg 動物体重の投与量で腹腔内投与を行った。対照群には、対応する量の水を投与し、20 分後にエタノールを注射した。動物のオンサイド状態の持続期間 (duration of onside position of animal) を観察した。得られた結果を表 2 に示す。

表 2 の続き

動物の群	群当りの動物の数	オンサイド状態の持続期間	検定の危険率 p
試験: 25% エタノール (5g/kg動物体重) + 特許請求組成物	10	39.0 ± 5.3	< 0.01
ラット			
対照 (短期睡眠): 25% エタノール (4.5g/kg動物体重) + 水		77.0 ± 4.0	
試験 (短期睡眠): 25% エタノール (4.5g/kg動物体重) + 特許請求組成物	10	38.0 ± 2.3	< 0.01
対照 (長期睡眠): 25% エタノール (4.5g/kg動物体重) + 水		165.0 ± 13.0	
試験 (長期睡眠): 25% エタノール (4.5g/kg動物体重) + 特許請求組成物	10	70.0 ± 9.0	< 0.05

表 2 の結果は、特許請求の組成物を予め投与しておく、オンサイド状態の持続期間が 1/2 ~ 1/4 に減少し、動物のエタノールに対する感受性 (短期睡眠と長期睡眠のラット) に関係なくアルコール防御解毒作用を与えることを示している。

急性アルコール中毒にかかっているマウスの挙動反応に対する本発明の組成物の作用を試験した。第一群の動物には、本発明の組成物を 1.5mg/kg動物体重の投与量で投与し (胃中投与)、20分後に、10% エタノールを 0.5g/kg動物体重の投与量で腹腔内注射を行った。40頭の動物からなる第二群には、対応する量の食塩水を投与し (胃中投与)、20分後に10%のエタノールを同じ投与量で腹腔内注射を行った。40頭の動物からなる対照群には対応する量の食塩水だ

投与量で投与した (胃内投与)。ラットの対照群には対応する量の水を投与した (胃内投与)。40分後に動物のすべての群に、25% エタノールを 3.5g/kg動物体重の投与量で腹腔内注射し、オンサイド状態の持続期間を自動記録した。動物がオン・サイド状態を離脱してから60分後に、動物にもう一度、25% エタノールを 3g/kg動物体重の投与量で注射してオンサイド状態の持続時間を自動記録した。これらの試験結果を表 4 に示す。

表 4

エタノールを一回および繰返し注射した後のラットのオンサイド状態の持続時間に対する特許請求組成物とコハク酸の作用

動物の群	群中の動物の数	オンサイド状態の持続時間、(分) M ± m	
		一回のエタノールを注射	エタノールを繰返し注射
対照 (水)	10	45.6 ± 7.1	93.0 ± 15.5
第一群 (特許請求組成物)	10	8.2 ± 2.7	11.0 ± 4.1
第二群 (コハク酸)	10	1.6 ± 1.1	24.9 ± 3.8
検定の危険率 (p)		< 0.01	< 0.01

表 4 のデータは、一回のエタノール注射を行った後、コハク酸は、特許請求組成物より高いアルコール防御解毒活性を示すが、特許請求組成物は一層長い期間にわたって作用するので、エタノールの注射を繰返した場合コハク酸より有利であることを示している。

ラットのアルコール依存症 (慢性アルコール症) に対する本発明の組成物の作用を試験した。長時間にわたってこの実験に使用したラットに、15%のエタノールと水を自由に選択させた。前記ラット

けを投与した (胃中投与)。マウスの挙動を "オープン・フィールド (open field)" 試験法で試験した。試験結果を表 3 に示す。

表 3

急性アルコール中毒症にかかっているマウスの "オープン・フィールド" 試験における挙動に対する特許請求組成物の作用

挙動のパラメータ	動物の群		
	第一群	第二群	対照
M ± m	特許請求組成物 + エタノール	食塩水 + エタノール	食塩水
単純な移動 (Simple transition)	37.43 ± 0.78**	20.55 ± 1.28**	43.80 ± 0.71
"暗所" での移動 ("Light-darkness" transition)	16.40 ± 0.88**	12.35 ± 1.01**	16.65 ± 1.06
死亡 (Dying out)	0.23 ± 0.08**	1.55 ± 0.24**	0
定着 (Sets)	40.73 ± 2.55**	15.30 ± 1.08**	43.30 ± 1.28
グルーミング反応	1.03 ± 0.22**	1.32 ± 0.17	1.35 ± 0.13

x) は第二群と差があることを意味する (p < 0.05)

rx) は対照と差があることを意味する (p < 0.05)

表 3 は、本発明の組成物を予め投与すると、アルコール防御解毒作用を与え、エタノールによって起こる動物の挙動の変化が減少するかまたは防止されることを示している。

本発明の組成物およびコハク酸 (本発明の組成物の成分の一つである) のラットの急性アルコール中毒に対する作用の比較試験を行った。動物の第一群には、本発明の組成物を 1.85mg/kg動物体重の投与量で投与した (胃中投与)。動物の第二群にはコハク酸を同じ

は体重 1kg 当たり 7 ~ 10g のエタノールを一日当り摂取した。この動物試験群に、2 週間にわたって一日に 2 回ずつ本発明の組成物を、3.75mg/kg動物体重の投与量で投与した (胃内投与)。対照群の動物には対応する量の水を投与した (胃内投与)。15% エタノールと水を自由に選択できる条件下で、個々のラットの 1 日当りのエタノール消費量を、本発明の組成物を投与する前の 10 日間、前記組成物を投与した第一週と第二週の期間、およびこのような投与を行った後の第一週の期間について自動記録を行った。得られたデータを表 5 に示す。このデータは、本発明の組成物を投与するとアルコールの消費量が増大しないことを示している。

表 5

ラットの 15% エタノールの 1 日当り消費量に対する特許請求組成物の作用 (mf, M ± m)

動物群 - 群当り動物の数		投 与			
		特許請求組成物を投与する前の 10 日間	特許請求組成物を投与した第 1 週	特許請求組成物を投与した第 2 週	特許請求組成物を投与した後の第一週
対照	10	17.7 ± 0.35	18.0 ± 0.12	17.2 ± 0.41	18.2 ± 0.20
試験	10	16.9 ± 0.48	19.2 ± 0.47	18.0 ± 0.42	15.5 ± 0.65

動物の肝臓内の生体エネルギープロセスに対する本発明の組成物の作用を試験した。雄のマウスの肝臓のホモジネートをこれらの試験に用いた。20頭の動物からなる試験群には、断頭を行う 60 分前に、本発明の組成物を 3.75mg/kg動物体重の投与量で投与した (胃内投与)。20頭の動物からなる対照群には対応する量の水を投与した (胃内投与)。マウス肝臓のホモジネートの呼吸強度 (breathing

特表平6-510547 (6)

intensity)を、ポーラログラフィで、クラーク電極を用いて酸素摂取量を測定して求めた。本発明の組成物を試験動物に投与した場合、内因性呼吸速度(内因性基質に対する呼吸)が有意に増大した。この増大はマウス肝臓のホモジネートの初期の酸素摂取量が急激に増大することによって起こる(タンパク質1mg当り1秒間で酸素68.4±13.1 nanog-atm 対32.6±10.7(対照)、 $p < 0.07$)。

内因性呼吸のスクシネート依存性成分を、インキュベーション培地中マロネート(特異的なコハク酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である)の各種濃度下での試験動物および対照動物のホモジネートの呼吸の阻害を試験することによって決定した。得られたデータを表6に示す。表6は、対照の動物では、肝臓ホモジネートの内因性呼吸の35~40%だけが内因性コハク酸の酸化によって起こるが、試験動物では、内因性呼吸のスクシネート依存性成分が約80%になる($p < 0.001$)ことを示している。試験動物を断頭した後55~65分間で、スクシネート依存性成分の、肝臓ホモジネートの全内因性呼吸へのインプットは増大する。

さらに、この実験は、本発明の組成物が投与されると、マウス肝臓のホモジネートの内因性呼吸は(対照の動物とは著しく異なり、およびコハク酸だけで処理された動物とも著しく異なり)マロネートに対してのみならずアミタール(広く知られているHAD 依存性基質阻害剤)に対しても感受性であることを示している。

胃および肝臓の組織およびリンパ球中のコハク酸デヒドロゲナーゼの活性に対する、本発明の組成物とコハク酸の作用の比較試験を、各々20~30gの体重の雄のマウスを用いて実施した。第一群の動物には本発明の組成物を、4mg/kg動物体重の投与量で投与した(胃内投与)。第二群には同じ投与量でコハク酸を投与した(胃内投与)。また対照群には対応する量の水を投与した(胃内投与)。40分後に

これら動物を断頭し、肝臓と胃のクリオステート(cryostat)切片のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性を、組織化学分析法を用いて測定し("Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii"12号、112~116頁、1969年、Medizina Publishers、ソ連邦レニングラード)、およびリンパ球のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性を、組織化学分析法を用いて測定した("Arkhiv anatomii, gistologii and embriologii", 5号、85~91頁、1969年、Medizina Publishers、ソ連邦、レニングラード)。

表 6
各種濃度のマロネートによる、マウス肝臓ホモジネートの内因性呼吸の阻害(%, $M \pm m$)

インキュベーション 培地中のマロネート の濃度 (M)	断頭してから20分後		
	対 照	試 験	検定の危険率 (p)
1	2	3	4
5×10^{-4}	8.5±2.2	27.2±2.9	<0.05
1×10^{-3}	9.6±3.7	51.5±3.8	<0.05
1.5×10^{-3}	18.5±5.7	65.7±3.1	<0.05
2×10^{-3}	38.2±10.3	73.5±4.1	<0.05

表 6 の 続 き

インキュベーション 培地中のマロネート の濃度 (M)	断頭してから55~65分後		
	対 照	試 験	検定の危険率 (p)
1	5	6	7
5×10^{-4}	17.0±4.6	37.0±5.8	<0.05
1×10^{-3}	20.0±5.1	59.5±8.0	<0.05
1.5×10^{-3}	38.7±8.1	67.5±8.7	<0.05
2×10^{-3}	46.6±3.3	75.5±11.4	<0.05

得られたデータを表7に示す。これらのデータは、本発明の組成物が、胃粘膜、肝臓およびリンパ球中のコハク酸デヒドロゲナーゼを活性化し、コハク酸を超える利点があることを示している。

この試験は、本発明の組成物が各種の組織のミトコンドリア内で生体エネルギープロセスを刺激することを示した。その作用は、トリカルボン酸中の内因性基質の酸化速度およびコハク酸デヒドロゲナーゼ活性が増大することによって実現する。

表 7

マウスの肝臓と胃のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性(p-ニトロバイオレットテトラゾリウムのホルマザンのナノモル/分/mgタンパク質)およびマウスのリンパ球のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性(p-ニトロバイオレットテトラゾリウムのホルマザンの顆粒/hour/50個の細胞、 $M \pm m$)に対する本発明の組成物およびコハク酸の作用

動物の群	群当りの 動物の数	組 織		
		肝 臓	胃	リンパ球
対照	20	20.3±2.1	14.3±1.7	546±3.4
第一群(特許請求組成物)	20	26.6±1.2	30.8±1.0	656±6.7
第二群(コハク酸)	20	21.8±0.6	26.3±3.0	643±5.1
検定の危険率 (p)		<0.05	<0.05	<0.05

本発明の組成物の放射能防護作用を、体重が180~200gの雄のラットを使って試験した。動物には、"Malva-2"装置(線量率:1.4Gy/分、フィールド:15×20、焦点距離:30cm、電圧:8MeV、電流の強さ:3.5μA)を用いて16Gyの線量でγ線を照射した。

10頭の動物からなる試験群には、γ線を照射する30分前に、本発明の組成物を2mg/kg動物体重の投与量で経口投与した。10頭の動物からなる対照群には対応する量(0.5ml)の精製水を投与した。16Gyの線量の場合(この線量は対照動物に対する致死線量である)、本発明の組成物を投与すると33%が生存し、平均寿命は対照群が6.9日間なのに9日間まで延長することが見出された。

図1の死亡率曲線は、対照ラットの最大死亡事象が第一死亡率ピークと一致し(図1、曲線I)(これは高照射線量の特徴である)、

一方本発明の組成物の防癌作用によって、死亡率が低下するだけでなく、最大値が第二死亡ピークにシフトする(図1、曲線2)。

この実験において、公知の放射能防癌剤のグルタチオン(GSH)を比較製剤として使用した("Studia Biophysica", 53巻, 1号, 121-124頁, 1975年, Academy Press社、ベルリン東独DDR参照)。この製剤は、10頭の動物からなる群に、100mg/kg動物体重の投与量で腹腔内投与し、次いで30分後にγ線を照射した。16Gyの線量と上記の照射条件で、グルタチオンを投与した場合、死亡率は100%であったが、ラットの寿命は対照群が6.9日間なのに10.2日間であった。

グルタチオンは第一ピークにおいてラットの死亡率を低下させるが、その程度は本発明の組成物より小さく、第三ピークにおいて死亡率を増大させ(図1、曲線3参照)、本発明の組成物に比べて放射能防癌作用ははるかに弱い。

得られた結果によれば、本発明の組成物は、中位の効率、を有する放射能防癌剤として分類することができる。

本発明の組成物は極端に低い投与量で使用され(これに対してげっ歯動物に対する有効投与量は2.7g/kg動物体重である)、そしてその低い投与量によって生物のエネルギー代謝が修正されて耐放射能性が增大されることに特に注目すべきである。

胃の粘膜の酸を生成し分泌する機能に対する本発明の組成物の作用を、マウスとイヌを使用して試験した。この実験では、体重が10-20kgでペロフ胃瘻管(Belov stomach fistula)を有するイヌと体重20-30gのマウスを使用した。

イヌの胃分泌腺の酸を生成し分泌する機能に対する、各量の投与量の本発明の組成物の作用を試験した。水5ml中の本発明の組成物を、イヌに餌を与える前に、胃瘻管を通じて導入し、30分後に胃の

分泌量を測定した。結果を表8に示す。

表 8

イヌの胃粘膜の酸を生成し分泌する機能に対する、各量の投与量の本発明の組成物の作用(10頭の動物からなる群を使用した)

特許請求組成物の投与量 (mg/kg動物体重)	胃の酸生成 M±m 胃液のpH	胃の分泌機能 M±m	
		胃液の分泌量 ml/hour	ペプシンの分泌量 mg/hour
0 (餌を与える前) 0.36	7.3±0.4 5.6±0.6	7.0±1.0 15.6±1.3	0.48±0.06 1.28±0.07
検定の危険率 p 3.6	<0.02 4.7±1.1	<0.001 20.9±4.1	<0.01 2.28±0.08
検定の危険率 p 5.4	<0.05 4.75±1.5	<0.01 21.2±3.1	<0.001 2.31±0.07
検定の危険率 p	-	-	-

注: pは先行する投与量に対する値と比較した場合の値である。

表8に示すように、3.6mg/kg動物体重の投与量は胃の分泌腺の機能活性を刺激するのに最適な投与量である。さらに本発明の組成物の最適投与量の1/10の量の作用は導入してから30-40分で消失するが、最適投与量を導入してから80分後の時点では、胃液の量とHClとペプシンのレベルは餌を与える前より高いということが見出された。本発明の組成物を、胃の瘻管を通じてイヌに最適投与量の1/10で導入し続いて最適投与量を導入すると(40分後分泌が減少するとき)、本発明の組成物の刺激作用は低下せず、逆にこの作用

は高まり長期間にわたって胃の分泌腺の活性は有意に増大することに注目すべきである。

イヌの胃分泌腺の酸を生成し分泌する機能、ならびにイヌの胃粘膜および末梢血液中リンパ球のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性に対する本発明の組成物の作用を試験した。本発明の組成物は、5mlの水に入れ、3.5mg/kg動物体重の投与量で、胃瘻管を通じてイヌに空の胃中に導入し、40分後胃の分泌とコハク酸デヒドロゲナーゼ活性を特徴づける値を測定した。得られたデータを表9に示す。これらのデータは、本発明の組成物が胃分泌腺の機能活性と、胃粘膜のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性の両方を有意に増大することを証明している。それ故に本発明の組成物は、生体エネルギープロセス、具体的に述べれば各組織中のミトコンドリア中のコハク酸依存性酸化反応を誘発することによって胃の機能に対して作用する。

3.6mg/kg動物体重の投与量の本発明の組成物と同じ投与量のコハク酸の、イヌ(10頭からなる群)の胃粘膜の機能とコハク酸デヒドロゲナーゼ活性に対する作用の比較試験を行った。この試験は、コハク酸による胃分泌腺と酸酵活性の刺激は低いという結果を示し、かつ本発明の組成物とは異なり、胃の分泌に対するコハク酸の作用はその導入後20分で消失したことを示した。

マウスの胃粘膜の酸を生成し分泌する機能と、マウスの胃と肝臓の組織中に含有されている高分子物の酸に対する本発明の組成物とコハク酸の作用を試験した。第一群の胃が空の動物に、本発明の組成物を3.5mg/kg動物体重(0.2ml中)の投与量で投与した(胃内投与)。第二群の動物には、同じ投与量のコハク酸を同じ方式で投与し、対照群の動物には対応する量の水を投与した。35-45分後にこれらのマウスを断頭し、胃と肝臓を取出した。胃は噴門口を通じて水で洗浄し腔口から洗浄液を集めた。胃の内容物(5mlの洗浄液)

は、pH、ペプシンと全タンパク質の含量を測定するのに使用した。胃は再度水で満たして、冷却器で凍結し、次に、低曲率から始めて、胃の長軸に平行に、厚さ6-8ミクロンの連続切片を作製した。合計重量が50-90mgの胃の底部と本体の切片中のタンパク質と核酸の含有量を測定した。この試験の結果を表10と11に示す。

表 9

イヌの胃粘膜の酸を生成し分泌する活性と、イヌの胃粘膜および末梢リンパ球のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性に対する本発明の組成物の作用(15頭の動物からなる群を使用)

段 階	酸を生成する活性		分 泌 活 性	
	M±m 胃液のpH		タンパク質 の分泌量 mg/hour	ペプシンの 分泌量 mg/hour
1	2	3	4	
空の胃	6.0±0.6		151.8±39.0	1.55±0.4
本発明の 組成物	3.9±8.5		311.6±77.0	2.82±0.6
検定の 危険率	<0.01		<0.05	<0.001

表 9 の続き

段 階	コハク酸デヒドロゲナーゼ活性 M±m		
	胃粘膜、p-ニトロ バイオレットテトラゾ リウムのホルマザンの ナノモル/min/mg	リンパ球、p-ニトロ バイオレットテトラゾ リウムのホルマザンの 顆粒/hour/50細胞	
	組 織	タンパク質	
1	5	6	7
豆の胃	22.1±2.7	21.3±3.1	796.7±46.4
本発明の 組成物	29.9±2.6	23.9±1.7	899.2±44.3
検定の 危険率	<0.02	<0.05	<0.01

表 10

マウスの胃粘膜の酸を生成し分泌する活性に
対する本発明の組成物およびコハク酸の作用

群	動物の数	酸を生成する 活性 M±m		
		胃内容物の pH	胃内容物中の 全タンパク質の 量、mg	胃内容物中の ペプシンの 量、μg
1	2	3	4	5
対 照	25	5.6±0.2	2.6±0.4	14.4±1.2
第一群 (本発明の 組成物)	20	5.0±0.3	4.8±0.6	23.3±2.0
第二群 (コハク酸)	11	5.7±0.2	3.9±0.9	18.7±2.1
検定の危険率 (p)		-	<0.01	<0.01

表10と11は、本発明の組成物が、マウスの胃粘膜の機能活性の刺

ビブリオ菌の培養物(力価: 10^4) 0.1mlを、活性成分を各群の濃度で溶解した本発明の組成物の溶液(表12参照) 1mlを導入し、37℃で1時間インキュベートした。次いでインキュベートした各培地の試料を、アルカリペプトンブロスが入っているびんの中で37℃で培養した。24時間毎にビブリオ菌の同定を行うため各びんの内容物の試料をアルカリ性普通寒天培地中で37℃にて培養した。48時間毎に、寒天上のビブリオ菌のコロニーの数を計数した。試験結果を表12に示す。表12は、本発明の組成物を、所定の濃度(本発明の組成物を経口投与した後の胃中の濃度とほぼ同じ濃度)で添加すると、ビブリオ菌の増殖と発育を阻害することを示している。

この実験には体重が20~25gのマウスを使用した。20頭の動物からなる試験群には、3.75mg/kg動物体重の投与量で、本発明の組成物の溶液を1日に3回づつ経口投与した。20頭の動物からなる対照群には、同量の水を投与した。2日目に、対照群に、ビブリオ菌培養液(力価 10^4) 0.3mlを投与した。試験群も同様に処理したが、ビブリオ菌を導入する20分前に、上記の投与量で本発明の組成物の溶液を投与した。

表 12

メカニコフ・ビブリオの生存能力への異なる

濃度の本発明の組成物の効果

本発明の組成物の成分	本発明の組成物の濃度、μM			
コハク酸	3	0.3	0.03	0.003
クエン酸	0.5	0.05	0.005	0.0005
ビブリオの コロニー数	0	0	0	0

ビブリオ培養物の導入後1時間において、動物を断頭し、胃を摘出し、そして胃の内容物をアルカリ性ペプトンのブロスに含有する

液およびマウスの肝臓と胃の組織内での高分子物の合成についてコハク酸より優れているという利点があることを示している。したがって、胃と肝臓の組織内で本発明の組成物によって誘発される、胃の分泌およびコハク酸デヒドロゲナーゼの酸酵活性の刺激は(表7参照)、前記組織での核プロセス(nucleic processes)の活性化が原因である。

本発明の組成物のコレラを予防する作用をメチニコフ・ビブリオ菌(Mechnikov vibrio)を使用して生体外と生体内で試験した。

表 11

マウスの胃と肝臓の組織中の高分子物含有量に対する本発明の組成物とコハク酸の作用(M±m, 100mgの組織中)

動物の群	群中の 動物の数	胃		
		タンパク質 mg	RNA μg	DNA μg
対 照	25	12.7±0.7	60.0±3.5	14.8±1.6
第一群(本発明 の組成物)	20	16.5±0.3*	67.6±3.1*	20.5±2.7*
第二群 (コハク酸)	11	12.1±0.9	70.0±4.7*	13.1±1.1

表11の続き

動物の群	群中の 動物の数	肝 臓		
		タンパク質(mg)	RNA(μg)	DNA(μg)
対 照	25	14.7±0.7	73.1±3.0	15.4±1.4
第一群(本発明 の組成物)	20	16.6±0.9*	72.2±3.1	20.9±2.2*
第二群 (コハク酸)	11	14.4±1.2	74.5±4.4	15.6±2.7

注: *は対照と比べて差があることを意味する。p<0.05

びんの中で37℃においてインキュベーションした。ビブリオを同定するために、24時間毎に各びんの内容物の試料をアルカリ性栄養寒天の中で37℃において培養した。48時間において、寒天上のビブリオのコロニー数を計数した。

この研究の結果として、ビブリオは対照動物の中で発見されたが、被験動物において、ビブリオのコロニーの成長は観察されなかった。

各体重20~25gの白マウスおよび各200~250gの白ラット(群は30匹の動物から成る)を使用して、本発明の組成物の急性毒性を研究した。経口の投与で、マウスについての本発明の組成物のLD₅₀は5000mg/kg動物体重であり、そしてラットについてのそれは4880mg/kg動物体重であることが発見された。腹腔内投与で、マウスについてのLD₅₀は2400mg/kg動物体重を超える。

本発明の組成物を各体重3~7kgのイヌ(8匹の動物の群)および各体重180~200gの白ラット(40匹の動物の群)に3、7、37および300mg/kg動物体重(経口の投与)の投与量で6カ月間投与することによって、本発明の組成物の慢性的毒性を研究した。この研究において、慢性的投与では、本発明の組成物は末梢血液、尿の組成、骨髄の形態学、および脳において病理学的変化を引き起こさないことが示された。そのうえ、本発明の組成物は癌形成および突然変異誘発作用を生成しないので、凝固、免疫系、生殖機能および下流体一腎系に影響を与えない。

320人のアルコールの患者および20人の健康なボランティアを使用して、本発明の組成物の臨床的試験を麻酔学的病室において実施した。

10人の人々における急性中毒のプロセスにおける本発明の組成物の効果を研究した。専門家の評価を使用してそして時間的な話の特性を評価して、本発明の組成物の効果を評価した。試験の前に、通

症のプロセス、疲労性、心臓血管系の機能を含む日常的検査をボランティアを実施した。最近の飲酒のデータについてたずねた。3.75mg/kg体重の投与量の本発明の組成物およびブラシーボをボランティアに投与し、ゼラチンカプセルの中に入れて、次いで20分後、0.8g/kg体重の投与量で40%のアルコール溶液を与えた。ブラシーボの受容後および本発明の組成物の受容後、各ボランティアをアルコールの中毒を観察した。アルコールを飲んだ後、ボランティアを連続的に観察して中毒の動力学およびその特徴ある特色を研究した。75%の場合において、専門家はブラシーボと比較して本発明の組成物の明瞭に発現された効果を認めた。本発明の組成物の効果は、脱抑制された精神運動反応をもつ患者において観察される。本発明の組成物を使用して、速度および運動の興奮が観察されず、行動および話についての自制はよりすぐれ、けん怠、精神の抑制、脱抑制は消失する。一般に、ブラシーボと比較してボランティアへの本発明の組成物の効果は、より滑らかな行動の反応においてそれ自体を発現した。50%の場合において、中毒の減少はブラシーボと比較して要する時間が少なく、アルコール中毒はより少ない後作用、例えば、頭痛、悪心、弱さ、食欲の悪化を引き起こすか、あるいはそれらまったく引き起こさない。そのうえ、ボランティアは、本発明の組成物を使用すると、アルコール中毒は「異常」であるという感じを有し、運動および話についての自制を保存することができるであろう。

時間的な話の特性を評価することによって、同一の患者における本発明の組成物の抗アルコール活性を研究した。話の特性の結果に基づいて、ボランティアを3群に分割した。この研究第2A図、第2B図および第2図に示し、ここでkはバックグラウンド値に対する全体の中止期間(%)である；kはバックグラウンド値に対す

る全体の相対的期間(%)である；100%は3日間の訓練の間のボランティア(安静状態)の個々の話のバックグラウンド値、すなわち、算術平均である；実線は全体の中止期間の変動を示し、そして点線は実験の間の相対的中止期間の変動を示す($p < 0.05$)。

よりよい理解を提供するために、各図面を2つの細分割し、ここで、それぞれ、2A'、2B'および2C'はアルコールおよびブラシーボを飲んだ後の話のパラメーターの変動を示し、そして2A''、2B''および2C''はアルコールおよび本発明の組成物を飲んだ後のパラメーターの変動を示す。アルコールおよびブラシーボを飲んだ後の第1群のボランティアについての両者の話のパターンは同一方向に発生し、すなわち、ゆっくりなる傾向を示した；80分において、飲んだ後、全体の中止期間は53%だけ増加し、そして相対的中止期間はバックグラウンド値と比較して68%だけ増加した(参照、第2A図、部2A')。アルコールおよび本発明の組成物を飲んだ後、第60分のこれらのパラメーターの変動は、それぞれ、31およびバックグラウンド値の28であり、そして90分において、これらのパラメーターは初期値に減少した(参照、第2A図、部2A')。

アルコールおよびブラシーボとアルコールおよび本発明の組成物を飲んだ後の第2群のボランティアは、バックグラウンド値と組み合わせる後のパラメーターの無意味の変動を示したが、これらの変動は異なる方向に発生した(参照、第2B図、部2B'および2B'')。第3群のボランティアは同一の傾向を示した；話のパラメーターは異なる方向に発生した。初期値の差にかかわらず、第60分についてのパラメーターの動力学は話の発現された加速(第2C図、部2C')または遅くなること証明する(第2C図、部2C'')。

アルコールおよび本発明の組成物を飲んだ後の第1および第3群のボランティアの話は非常にすぐに正常になることに注意すべきで

表 13

アルコール禁断症候群に悩む患者の状態への
本発明の組成物の効果(球、M±m)

患者の群	群中の 患者の 数	段		
		投与前	摂取物 後2 日	摂取物 後3 日
第1群(日常的治療)	25	12.2±0.91	6.4±0.95	2.1±0.23
第2群(日常的治療+本発明の組成物)	27	13.5±1.2	5.6±0.65	2.3±0.55
第3群(本発明の組成物)	11	14.4±2.4	5.8±1.00	1.7±0.70

本発明の組成物の摂取後15～20分に、アルコール中毒に悩む患者は興奮の低下を示し、自己評価を再び獲得し、「精神力が明瞭である」ことを告げ、そして本発明の組成物の投与の第1日に、患者の状態は改善され、そして食欲が観察されることが発見された。

計数速度の評価(簡単な数の対に加算、合計184対)は、クリニックに到着後10～18時間に、第3群からのすべての患者(本発明の組成物を与えた)は仕事を実行することができ、そして計数速度は32±1.2 記号/分であった。日常的治療を施した患者の第1群において、この速度は19±1.8 記号/分であり($p < 0.001$)そして患者の25%は高度に阻害された反応のために仕事を実行することができなかった。前記群の間で、クリニックにおいて3日後、仕事の実行のために要求される時間差を観察することができた。

第2段階～第3段階のアルコール症に悩むか外未処置を受けている患者への本発明の組成物の効果を研究した。患者の第1群を1～1.5g/kg体重の投与量で毎日飲酒している期間の間に検査し、

ある。したがって、本発明の組成物は明瞭なアルコール保護性および解毒活性を有する。

10人の健康なボランティアを使用して、呼吸する空気中のアルコール含量への本発明の組成物の効果を研究した(血液の中のアルコール含量により)。ボランティアに3.75mg/kg体重の投与量で本発明の組成物を含む水溶液を与え、20分後に、0.5g/kg体重の投与量で40%のアルコールを投与した。アルコールを飲んだ後、呼吸する空気中のアルコール含量を設定した間隔で決定した。この研究において、本発明の組成物の抗毒性活性は器官からのアルコールの加速された除去、および0.1～0.25から0.6～0.8g/時のアルコール排除定数の増加から生ずることが証明された($p < 0.05$)。

強い飲酒の発作を停止するためにクリニックに来た、第2～第3段階のアルコール症に悩む患者において、アルコール禁断症候群の発生への本発明の組成物の効果を研究した。クリニックに来たアルコール中毒に悩むすべての患者は、血液中のエタノール含量は1.5～3.5g/kg体重であった。神経痛、頭痛、トランキライザーおよび抗うつ薬の投与を含む日常的治療を第1群に施した。第2群に日常的治療を施し、そして3～4mg/kg体重/摂取の投与量で本発明の組成物を投与した(合計の1日量は9～20mg/kgの体重であった)。第3群に前述の投与量の本発明の組成物のみを投与した。

患者の状態は、主要なアルコール禁断症候群を発現する程度を特性決定する球で評価した。各症候群は4球系(0～3球)により評価した。得られたデータを表13に示す。表13が示すように、本発明の組成物はそのアルコール解毒活性に関して強力な日常的治療より効果が低いが、後者はある程度の望ましくない副作用を生産する(例えば、脳炎、振せんなど)。

特表平6-510547 (9)

する程度を特性決定する球で評価した。得られたデータを表14に示す。

表 14

アルコール禁断症候群を中止する処置を受ける患者の
状態への本発明の組成物の効果 (球, $M \pm m$)

患者の群	群中の 患者の数	段 階	
		調整物摂取 1 日	調整物摂取 2 日
第1群 (日常的治療)	10	9.9 \pm 1.1	4.2 \pm 1.2
第2群 (本発明の組成物)	19	2.1 \pm 0.09	0.8 \pm 0.03
試験の信頼度		<0.01	<0.01

表14が示すように、患者の第2群において、本発明の組成物の摂取後12～18時間においてさえ、禁断症候群は実際に観察されなかった。処置の第1日において患者の50%は、低下した「アルコールのかき」、よいまげん、食欲の改善を認めた。

急性の段階の低下後のアルコール禁断症候群の衰弱段階にある患者への本発明の組成物の効果を研究した。患者は強い飲酒の発作を中止するためにクリニックに来院し、あるいは外来処置を受けた。本発明の組成物の投与は飲酒後第3日から開始した：本発明の組成物を3～4mg/kg体重/摂取の投与量で2～3回/日で4～6日間投与した。本発明の組成物で処置した患者の80～90%は、非常にすぐれた感じ、睡眠および食欲を有し、消化不良および胃の痛みは消失したことを認めた。

こうして、これらの研究の結果により、本発明の組成物がアルコール保護およびアルコール解毒活性を有し、器官からのアルコールの除去を加速し、飲酒およびアルコールの依存性を減少することが

そして第2群を強い飲酒の発作の間に後退した。本発明の組成物を、患者に3～4mg/kg体重の投与量で3～4回/日、3～4日の飲酒の間および飲酒後3～4日間投与した。第1群の患者において、本発明の組成物はアルコール中毒のパターンを悪化させた：多幸感が明確な説明抑制なしに発生し、自制が改善され、攻撃的行動が有意に減少した。食欲が改善され、中毒後の障害が有意に減少した。これにより、飲酒が減少し（禁酒まで）、患者の一般的状态が改善された。本発明の組成物を寛解の間に投与されたとき、後に再発を引き起こした1回の飲酒は後作用をもたず（禁断症候群なし）そして再発を引き起こさなかったことが認められた。第2群の患者は本発明の組成物の摂取後1～2時間ですぐに本発明の組成物の効果を感じた：患者の「精神力は明確になった」、患者は「しらふになった」。患者の75%はアルコールの少ない依存性を感じるか、あるいはまったく感じず、「アルコールをそれ以上飲みたい」と医師に告げた。このような感じは、本発明の組成物の摂取後異なる期間、通常4～12時間において現れた。本発明の組成物の投与は中毒後の症状における精神的変化を引き起こした。患者はよりよいことを感じ、食欲を改善し、「より少ない不活発さ、寝れ切った状態」を感じ、精神力は明確になった。患者の15%は本発明の組成物を投与される間2～3日間飲酒を続けたが、アルコールの1日量は有意に減少した。

アルコール禁断症候群を中止する外来処置を受けている飲酒した患者への本発明の組成物の効果を研究した。患者の第1群に、トランキライザー、抗うつ薬、オキシ酪酸ナトリウムの投与を包含する日常的治療を施した。患者の第2群に、3～4mg/kg体重/摂取の投与量（9～20mg/kg体重の合計の投与量）で本発明の組成物の溶液を投与した。患者の状態を、主要なアルコール禁断症候群を表現

示された。

エネルギー代謝への本発明の組成物の刺激効果を研究するために、20人の低血圧症の患者を使用してクリニック実験を実施した。患者において、本発明の組成物の3.75mg/kg体重の投与量の経口的投与前および投与後20分に、収縮期および拡張期の血圧を測定した。得られたデータを表15に示す。

表 15

低血圧症の患者における血圧への本発明の組成物の効果		
段 階	血圧, mmHg, $M \pm m$	
本発明の組成物の前	95 \pm 2.9	62 \pm 2.3
本発明の組成物の後	122 \pm 3.3	78 \pm 3.0
試験の信頼度 p	<0.05	<0.05

表15が示すように、本発明の組成物はエネルギー代謝を改善し、これは平滑心臓筋系の緊張の増加で表現される。

11人の健康なボランティアおよび498人の胃腸の病理学に悩む患者：分泌を保持する慢性的な表層の胃炎（97人の患者）、分泌が減少した慢性的な表層の胃炎（74人の患者）、分泌が減少した慢性的な広範囲の萎縮性胃炎（177人の患者）、胃酸過多を伴う分泌が増加した慢性胃炎（21人の患者）、十二指腸潰瘍を伴う分泌が増加した慢性胃炎（84人の患者）、影響を受けた底および腔区画をもつ放散した胃炎（30人の患者）および慢性的な肥太した胃炎（15人の患者）を使用して、胃粘膜の酸生成および分泌機能への本発明の組成物の刺激効果を研究した。

診断は現在使用されているすべての胃腸疾患の診断方法に基づいて評価した。本発明の組成物は15mlの水中の溶液で4mg/kg体重の投与量で経口的に投与した。6μg/kg体重の投与量のペントガス

トリンおよび0.1mlの0.1%の溶液の投与量のヒスタミンを比較調整物として使用した。空の胃に対して50～60mmHgの負圧の連続的パルスの真空吸引を使用して胃液を抽出した：本発明の組成物または比較調整物の摂取後20分に、抽出を実施した。さらに、吸引pHプローブをもつアシッドグラフを使用して、胃内のpHを測定した（空の胃についておよび本発明の組成物または比較調整物の摂取後に）。本発明の組成物または比較調整物の導入の前および後に、pHレベルを記録し、そして「アルカリ性時間」をノラー（Noller）試験を使用して決定した。pH-グラムを判読すると、pHレベル、「アルカリ性時間」（AT）、水素イオン分泌速度（HISP）、酸生成の反応速度論的指標（KFA）を決定した。

慢性胃炎に悩む患者における胃分泌への本発明の組成物の効果を研究した。この研究の結果を表16に示す。表16が示すように、胃分泌のすべての特性に刺激効果を生じ、分泌量、酸性度、酸性成分の比重、発酵、酸およびペプシンの負荷の増加を引き起こす：胃中のpHレベルは酸値に低下し、KFAは増加し、ATは減少し、HISPは加速する。

慢性胃炎に悩む患者におけるペントガストリンおよび本発明の組成物の刺激効果の比較研究を実施した。両者の調整物は、同一の患者において、胃分泌に対してほぼ同一の効果（胃液量、酸性度、部分的酸分泌、ペプシン含量、酸およびペプシンの負荷）を生成することが発見された（ $p > 0.5$ ）。同時に、50人の慢性胃炎に悩む患者のうちの12人はペントガストリンに対して無反応性であった。すなわち、この調整物の摂取後、酸性度、ペプシン含量、塩酸の負荷およびペプシンの負荷はゼロのレベルに止まった。胃内のpH測定において、これらの患者におけるpHの初期のレベルは3.5～6.8で変化し、そしてノラー試験後、これらのレベルはアルカリ性値（8～

9)に増加し、これは試験期間(1~1.5時間)の間同一値に止まった。胃分泌のペンタガストリンの刺激後、同一の患者におけるpHレベルは無意味に変化し($6.5 \pm 1.06 \sim 4.69 \pm 0.92$; $p > 0.25$)、そしてノーラ試験はATの減少を引き起こさなかった($p > 0.5$)。

表 16

慢性胃炎に悩む患者における胃分泌への
本発明の組成物の効果(50人の患者の群)

胃分泌の特性	基礎分泌	刺激された分泌	試験の信頼度 p
胃内容物の体積 L/時 M±m	0.07±0.005	0.11±0.01	<0.002
酸度 mmol/L M±m	5.32±1.37	49.60±5.83	<0.001
酸分泌% M±m	19.62±0.95	38.84±2.12	<0.001
塩酸デビット mmol/時 M±m	0.28±0.08	4.04±0.58	<0.001
ペプシンデビット mg/ml M±m	0.55±0.02	0.25±0.03	<0.001
ペプシンデビット mg/時 M±m	3.22±1.28	19.85±3.67	<0.001
pH M±m	8.01±0.18	2.64±0.38	<0.001
KFA mg% M±m	2.07±0.37	8.93±0.77	<0.001
AT 分 M±m	20.90±2.52	12.36±2.10	<0.02
HISR pH 単位/分 M±m	1.72±0.36	3.73±0.52	<0.02

この群の患者における胃分泌への本発明の組成物の効果を研究した。この研究の結果を表17に示す。表17が示すように、本発明の組成物は、ペンタガストリンと対照的に、酸および発酵物の生成を刺

激するが、胃内容物の体積の値は、本発明の組成物およびペンタガストリンで刺激後、わずかに異なる。本発明の組成物のこの効果は、本発明の組成物が胃粘膜における生体エネルギーおよび代謝プロセスを活性化し、そして胃腺の定形細胞および中央細胞の機能抑制を低下または排除するという事実に関係する；したがって、本発明の組成物はペンタガストリン無反応性塩酸欠乏症をもつ慢性胃炎に悩む患者の処置に使用することができる。

表 17

ペンタガストリン無反応性塩酸欠乏症をもつ慢性胃炎に悩む患者
における胃分泌への本発明の組成物の効果(12人の患者の群)

胃分泌の 特 性	ペンタガストリン に刺激された 分泌	本発明の組成物 に刺激された 分泌	試験の 信頼度 p
胃内容物の体積 L/時 M±m	0.067±0.15	0.111±0.26	>0.25
酸度 mmol/L M±m	0 ± 0	32.0±3.44	<0.001
酸分泌% M±m	15.25±0.86	25.25±1.93	<0.001
塩酸デビット mmol/時 M±m	0 ± 0	1.05±0.19	<0.001
ペプシン含量 mg/ml M±m	0 ± 0	0.065±0.02	<0.01
ペプシンデビット mg/時 M±m	0 ± 0	1.21±0.34	<0.002

臨床試験において、本発明の組成物およびペンタガストリンの効果は病理学的特性に有意に依存することが示された；これらの効果はこれらの調製物を投与する連続に主として依存した。こうして、両者の調製物は胃酸過多および十二指腸潰瘍を伴う慢性胃炎に悩む患者においてほぼ同一の効果を生成した($p > 0.5$)。しかしペンタ

ガストリンを本発明の組成物の投与後1日に投与したとき、ペンタガストリンはこの群の患者における胃分泌に非常にいっそう強い効果を生成した(参照、表18)。

表 18

胃酸過多および十二指腸潰瘍を伴う慢性胃炎に悩む患者における
胃分泌へのペンタガストリンの効果(本発明の組成物の投与後
に投与したとき)(24人の患者の群)

胃分泌の 特 性	基 礎 分 泌	本発明の組 成物により 刺激された 分泌	ペンタガス トリンによ り刺激され た分泌	試験の 信頼度 p
分泌体積 ml M±m	56±4.2	120±6.3	178±12.7	<0.05
pH M±m	3.5±0.29	1.7±0.11	1.4±0.14	<0.05
塩酸デビット mmol/時 M±m	2.0±0.27	9.2±0.68	17±1.44	<0.05
ペプシンデビット mg/時 M±m	4.5±0.6	5.9±0.75	5.0±1.05	—

同時に、本発明の組成物をペンタガストリン後1週に投与するとき、前記調製物の効果はほぼ同一であった($p > 0.5$)。こうして、摂取後でさえ本発明の組成物は胃粘膜の生体エネルギーのプロセスおよび生理学的活性の刺激を引き起こし、この刺激は少なくとも24時間の間残留する。

異なる形態の慢性胃炎(参照、表19)の患者；健康なボランティア(胃内容物の分画研究を使用する)(参照、表20)；分泌を保持する萎縮の慢性胃炎および分泌が減少した慢性の萎縮性胃炎に悩む患者(参照、表21)；胃酸過多および十二指腸潰瘍を伴う慢性胃炎に悩む患者(参照、表22)において、胃粘膜の酸生成調節への本発明の

組成物の効果を研究した。

表19、表20、表21および表22が示すように、本発明の組成物は、健康なボランティアおよび異なる形態の胃炎に悩む患者の両者において、胃粘膜への明確に発現された効果を生成する。

表 19

異なる形態の慢性胃炎に悩む患者における胃粘膜の
酸生成機能への本発明の組成物の効果

慢性胃炎の状態	差 度	刺激された 全胃酸 meq/L	刺激された 胃酸 meq/L	刺激された 胃酸の 割合 p	試験の 結果 p
慢性胃炎（分泌量減少）（97人の患者）	3.51±2.32	15.56±3.62	<0.05	1.13±0.90	7.34±1.23 <0.05
慢性胃炎（分泌量減少）（74人の患者）	1.04±0.34	5.70±0.32	<0.05	0.12±0.06	2.40±0.32 <0.05
慢性胃炎（分泌量減少）（177人の患者）	0.47±0.09	2.92±0.34	<0.05	0.00±0.06	0.33±0.03 <0.05
慢性胃炎（分泌量減少）（21人の患者）	3.05±0.35	10.18±1.56	<0.05	0.55±0.05	1.59±0.09 <0.05
慢性胃炎（分泌量減少）（84人の患者）	8.6±4.52	17.50±0.53	>0.05	4.04±2.21	7.04±2.56 >0.05

表 20

健康なボランティアにおける胃粘膜の酸生成機能への本発明
の組成物の効果（11人のボランティアの群）

胃液部分の番号	遊離塩酸 meq/L M±m	全 塩 酸 meq/L M±m
第1部分（0分、基礎分泌）	6.6±3.4	23.3±16.3
第2部分（15分）	7.0±2.3	25.3±9.0
第3部分（30分）	11.3±4.0	25.6±13.3
第4部分（45分）	11.3±4.0	27.6±13.3
第5部分（60分）	5.6±2.3	18.6±5.3
本発明の組成物による刺激		
第6部分（75分、分泌の刺激）	22.3±7.0	89.3±7.0
第7部分（90分）	55.0±24.3	81.3±23.3
第8部分（105分）	44.0±6.6	72.3±17.6
第9部分（120分）	47.3±11.0	64.6±26.0

表 21

疾患の臨床的形態学的バージョンを考慮した慢性胃炎の患者
における胃粘膜の酸生成機能への本発明の組成物の効果

胃液部分の番号	分泌を保持している 慢性胃炎患者 (97人の患者の群)		分泌が減少した慢性 胃炎患者 (48人の患者の群)	
	遊離塩酸 meq/L M±m	全塩酸 meq/L M±m	遊離塩酸 meq/L M±m	全塩酸 meq/L M±m
第1部分 (0分、基礎分泌)	2.5±0.5	21.5±7.7	0±0	8.4±1.2
第2部分（15分）	4.5±1.5	26.7±7.0	0±0	15.5±5.16
第3部分（30分）	7.0±2.5	28.0±6.6	0±0	15.6±5.8
第4部分（45分）	11.5±2.6	33.0±6.0	0±0	14.0±5.6
第5部分（60分）	15.0±3.0	39.0±4.0	0±0	12.8±6.5
本発明の組成物による刺激				
第6部分（75分、 刺激された分泌）	16.5±10.0	51.7±21.6	1.6±1.2	24.0±7.68
第7部分（90分）	27.5±8.6	56.0±23.0	0±0	10.0±1.2
第8部分（105分）	29.0±8.3	54.5±23.3	0±0	10.8±1.76
第9部分（120分）	30.5±12.6	54.5±19.8	0±0	8.8±1.36

表 22

胃潰瘍および十二指腸潰瘍を伴う慢性胃炎の患者における
胃粘膜の酸生成機能への本発明の組成物の効果

胃液部分の番号	慢性胃炎／胃潰瘍 (21人の患者の群)		慢性胃炎／十二指腸潰瘍 (84人の患者の群)	
	遊離塩酸 meq/L M±m	全塩酸 meq/L M±m	遊離塩酸 meq/L M±m	全塩酸 meq/L M±m
第1部分 (0分、基礎分泌)	0±0	15.0±8.5	16.0±3.1	52.0±9.2
第2部分（15分）	0±0	27.0±6.0	50.0±15.4	46.0±23.7
第3部分（30分）	0±0	20.0±6.2	59.0±16.5	127.0±20.5
第4部分（45分）	0±0	28.0±8.5	86.0±14.3	100.0±19.8
第5部分（60分）	0±0	27.0±12.2	42.0±21.6	68.0±23.3
本発明の組成物による刺激				
第6部分（75分、 分泌の刺激）	23.0±8.7	59.0±11.5	80.0±13.2	93.0±20.8
第7部分（90分）	57.0±10.2	81.0±12.5	76.0±17.4	88.0±25.8
第8部分（105分）	58.0±8.5	97.0±17.5	50.0±12.1	86.0±22.5
第9部分（120分）	55.0±12.0	77.0±11.0	74.0±12.0	88.0±23.6

健康なボランティアにおける胃粘膜の酸生成機能への本発明の組成物およびヒスタミンの効果の比較研究を実施した。この目的で、異なる順序で前記調製物を投与した後、胃の酸生成機能の特性をこれらのボランティアにおいて研究した。結果を表23および表24に示す。

表23および表24が示すように、本発明の組成物およびヒスタミンはこのような効果の期間および強度に関して胃の酸生成機能に対して同一の効果を生産する。しかし、本発明の組成物は経口的に投与

することができかつ望ましくない副作用を生成しないので、有利である。

特表平6-510547 (12)

表 24

健康なボランティアにおいてヒスタミン後1時間に本発明の組成物を投与したとき、

胃の酸生成 機能の特性	基礎分泌	ヒスタミンに よって刺激 された分泌	刺激の間に おける 分泌	本発明の 組成物に よって刺激 された分泌	本発明の 組成物の 投与後1時間 後の分泌
	全胃酸 meq/L	M ± m	全胃酸 meq/L	M ± m	全胃酸 meq/L
基礎分泌	2.80 ± 0.17	8.00 ± 0.29**	15.8 ± 1.6**	10.5 ± 0.33**	5.8 ± 0.5**
刺激分泌	1.28 ± 0.14	6.5 ± 0.27**	15.3 ± 1.4**	6.60 ± 0.25**	0.27 ± 0.18**

注：*) 基礎分泌との差が真実であることを意味する、 $p < 0.05$ ；

**) 刺激分泌との差が真実であることを意味する、 $p < 0.05$ 。

表 23

健康なボランティアにおいて本発明の組成物投与1時間にヒスタミンを投与したとき、

胃液の生成 機能の特性	基礎分泌	本発明の 組成物に よる刺激	刺激の間に おける 分泌	ヒスタミンに よって刺激 された分泌	ヒスタミン 投与後1時間 後の分泌
	全胃酸 meq/L	M ± m	全胃酸 meq/L	M ± m	全胃酸 meq/L
基礎分泌	1.07 ± 0.07	5.40 ± 0.09*	32.4 ± 3.4**	4.70 ± 0.12**	4.6 ± 0.5**
刺激分泌	1.20 ± 0.03	3.0 ± 0.08**	21.1 ± 2.7**	3.90 ± 0.11**	6.92 ± 0.73**

注：*) 基礎分泌との差が真実であることを意味する、 $p < 0.05$ ；

**) 刺激分泌との差が真実であることを意味する、 $p < 0.05$ 。

慢性アルコール症に悩む患者における胃粘膜の酸生成機能への本発明の組成物の効果を研究した。クリニックにおいて胃液の分泌の研究を実施し、アルコール禁断症候群の第3日に、患者における酸生成および分泌の機能は有意に減少し（第1部分における胃液の量は2～5mlに減少した）、かなりの量のムチンが存在することが示された。本発明の組成物の投与は胃粘膜の酸生成機能を刺激し、胃内容物の量を増加し、ムチン分泌を改善した。この研究の結果を表25に示す。

表 25

アルコール禁断症候群の第3日における慢性アルコール症に悩む患者における胃粘膜の酸生成機能への本発明の組成物の効果（10人の患者の群）

胃酸部分の番号	遊離塩酸 meq/L M ± m	全胃酸 meq/L M ± m
第1部分（0分、基礎分泌）	0.85 ± 0.39	8.37 ± 1.70
第2部分（15分）	1.15 ± 0.39	11.60 ± 1.80
第3部分（30分）	1.45 ± 0.38	11.50 ± 1.90
第4部分（45分）	2.35 ± 0.53	14.20 ± 3.00
第5部分（60分）	1.40 ± 0.33	11.60 ± 1.90
本発明の組成物による刺激		
第6部分（15分、刺激された分泌）	4.70 ± 1.30	19.30 ± 3.30
第7部分（90分）	6.80 ± 1.20	21.30 ± 2.60
第8部分（105分）	4.59 ± 1.10	16.80 ± 1.80
第9部分（120分）	1.40 ± 0.60	10.20 ± 1.90

患者の同一の群を本発明の組成物（合計の1日量8～12mg/kg体重）で処置したとき、第1日の終わりまでまたは第2日の始めまで

表 27

慢性アルコール症に悩む外来患者における胃粘膜の酸生成機能への本発明の組成物の効果 (20人の患者の群)

胃液部分の番号	遊離塩酸 mg/L M \pm m	全塩酸 mg/L M \pm m
第1部分 (0分、基礎分泌)	3.52 \pm 0.33	19.90 \pm 0.89
第2部分 (15分)	4.02 \pm 0.38	21.40 \pm 0.78
第3部分 (30分)	4.71 \pm 0.31	23.80 \pm 0.66
第4部分 (45分)	4.94 \pm 0.41	25.05 \pm 0.53
第5部分 (60分)	4.52 \pm 0.37	22.45 \pm 0.42
本発明の組成物による刺激		
第6部分 (75分、刺激された分泌)	8.95 \pm 0.67	27.75 \pm 0.48
第7部分 (90分)	10.70 \pm 0.42	31.60 \pm 0.60
第8部分 (105分)	11.70 \pm 0.36	33.35 \pm 0.36
第9部分 (120分)	12.30 \pm 0.42	33.75 \pm 0.78

患者の同一の群を本発明の組成物 (合計の1日量 8~12mg/kg体重) で処置したとき、処置の第5~第7日に、すべての患者において胃粘膜の酸生成機能の増加が観察された (参照、表28)。

外来患者において、胃粘膜の酸生成機能の回復が前述の期間内に観察されたことに注意すべきである。

表 26

アルコール禁断症候群の段階において慢性アルコール症に悩む患者における胃粘膜の酸生成機能への本発明の組成物による4日~6日間の処置の効果 (10人の患者の群)

胃液部分の番号	遊離塩酸 mg/L M \pm m	全塩酸 mg/L M \pm m
第1部分 (0分、基礎分泌)	5.96 \pm 0.90	22.50 \pm 1.30
第2部分 (15分)	6.08 \pm 0.90	23.10 \pm 2.20
第3部分 (30分)	9.62 \pm 1.10	24.10 \pm 1.70
第4部分 (45分)	11.22 \pm 1.20	27.40 \pm 1.70
第5部分 (60分)	13.05 \pm 0.93	31.70 \pm 1.68
本発明の組成物による刺激		
第6部分 (75分、刺激された分泌)	32.50 \pm 3.00	59.90 \pm 4.30
第7部分 (90分)	58.80 \pm 5.20	89.90 \pm 7.10
第8部分 (105分)	52.60 \pm 5.00	83.30 \pm 5.60
第9部分 (120分)	46.10 \pm 5.00	76.50 \pm 5.00

外来患者における胃内容物の分画研究は、食欲が悪化した患者において、胃液中の塩酸レベルは多少減少することを示した (参照、表27)。

表 28

慢性アルコール症に悩む外来患者における胃粘膜の酸生成機能への本発明の組成物による5~7日間の処置の効果 (20人の患者の群)

胃液部分の番号	遊離塩酸 mg/L M \pm m	全塩酸 mg/L M \pm m
第1部分 (0分、基礎分泌)	6.40 \pm 0.57	22.65 \pm 0.70
第2部分 (15分)	6.89 \pm 0.60	24.00 \pm 0.96
第3部分 (30分)	10.44 \pm 0.60	27.60 \pm 1.10
第4部分 (45分)	9.00 \pm 0.55	28.15 \pm 1.68
第5部分 (60分)	5.90 \pm 0.35	19.25 \pm 1.02
本発明の組成物による刺激		
第6部分 (75分、刺激された分泌)	21.35 \pm 0.72	94.65 \pm 2.10
第7部分 (90分)	53.85 \pm 3.50	89.10 \pm 5.90
第8部分 (105分)	43.05 \pm 1.56	72.15 \pm 3.00
第9部分 (120分)	44.60 \pm 2.02	77.20 \pm 4.20

産業上の利用可能性

抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝、胃粘膜の酸生成および分泌機能を刺激し、放射線保護および抗コレラ活性を有する本発明の組成物は、医学において、アルコール症、急性アルコール中毒およびその後作用を処置する薬物として、胃の酸生成および分泌機能を決定する診断薬として、胃腸欠乏症および低塩酸性胃炎、無力状態、とくにアルコール症および強い生理学的運動を伴う状態の処置に (スポーツの医薬、異なるタイプの活動において) 照射に対して保護するための放射線保護薬として、およびコレラの予防のために使用することができる。

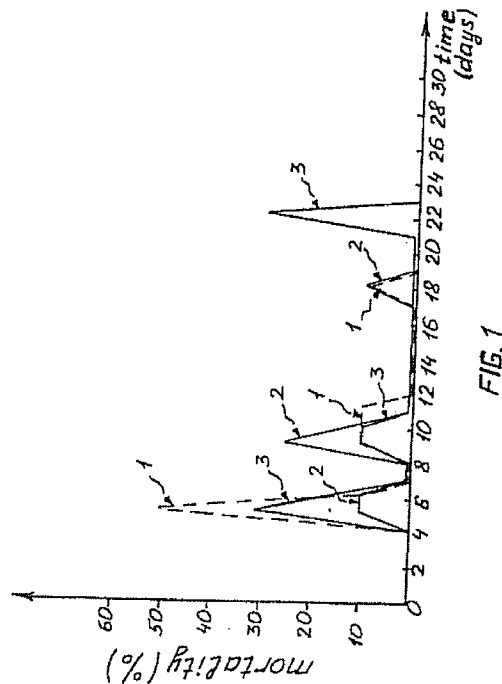


FIG. 1

平成5年4月 6日

特許庁長官 麻 生 健 郎

1. 事件の表示
PCT/RU92/00134
2. 発明の名称
抗アルコール活性を有し、エネルギー代謝と胃粘膜の酸を生成し分泌する
糖塩とを調整し、放射能防護活性と抗コレラ活性を有する医薬組成物
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
氏名 コミヌサローバ、イリナ アレクセエフナ（外9名）
4. 代理人
住所 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号 時虎ノ門ビル
青和特許法律事務所 電話 3504-0721
氏名 井塚士（〒511）石 田 敏
5. 補正命令の日付
自発補正
6. 補正の対象
明細書、請求の範囲及び要約書の翻訳文
7. 補正の内容
明細書、請求の範囲及び要約書の翻訳文の浄書（内容に変更なし）
8. 添付書類の目録
明細書、請求の範囲及び要約書の翻訳文 各1通



國際調查報告

FCT/PU 92/D0134

[illegible]

國際調查報告

Международная заявка №
PCT/RU 92/00134

國際調查報告書 A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ AGIC 31/19 Согласно Международной патентной классификации (МКИ-5) B. ОБЛАСТИ ПОИСКА ВЕРХНИЙ, НИЖНИЙ ДОКУМЕНТИКИ (Система классификации и маркировки МКИ-5) AGIC 9/08, 8/14, 31/185, 31/19		ПЕРВАЯ НАУЧНАЯ ЗАЯВКА № РСГ/ИУ 82/00134
СЛУЖБА В ПРОЦЕССЕ ПОИСКА ЗАПРЕЩАЮЩАЯ ЗАЯВКА, ИСПОЛНЯЮЩАЯСЯ ПРИ ПОИСКЕ (направление)		
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЕМЫЕ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория 1-4	Ссылки на документы, имеющие отношение к предмету изобретения, релевантные для него	Где это опубликовано, в журнале №
A	DE. A1. 311770 (HEYL CHEMISCH-FABRIK ZWEIFLICHE FABRIK GMBH & CO KG), 7 октября 1982 (07.10.82), формула	1.7
A	EP. A1. 0362337 (KARLIVITRON AB), 11 апреля	1.5
<input checked="" type="checkbox"/> ПОСЛАЮЩИЕ ДОКУМЕНТЫ ИЛИ ССЫЛКИ С ПОСЛАЮЩИМИ ГРАФИЧЕСКИМИ УКАЗАНИЯМИ В ПРИЛОЖЕНИИ		
1. Общие категории ссылок на документы:		
"A" документ, описывающий объект изобретения, но не содержащий описания релевантных областей	"T" более поздний документ, описывающий объект изобретения, после даты публикации первого документа, но не содержащий ссылки на предыдущий документ	
"E" более ранний документ, но не содержащий ссылки на предмет изобретения	"X" документ, имеющий непосредственное отношение к предмету изобретения, но не содержащий ссылки на предмет изобретения	
"L" документ, описывающий содержание, относящееся к предмету изобретения, но не содержащий ссылки на предмет изобретения	"Y" документ, имеющий непосредственное отношение к предмету изобретения, но не содержащий ссылки на предмет изобретения	
"O" документ, описывающий объект изобретения, но не содержащий ссылки на предмет изобретения		
"P" документ, описывающий объект изобретения, но не содержащий ссылки на предмет изобретения		
"U" документ, описывающий объект изобретения, но не содержащий ссылки на предмет изобретения		
Дата действительного завершения исследования: 1982.10.14		
Дата отправки настоящего отчета в ИУ: 1982.10.14		
Подпись уполномоченного лица:		
1982.10.14		
1982.10.14		

国際特許報告		国際特許報告
C. (Продолжение) ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		ПСТ/РУ 92/00134
Категория *	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Уточнение к пункту 10.
A	<p>1980 (11.04.80), реферат. с.2</p> <p>81, А, 1090405 (ИНСТИТУТ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ФНЗНИИ АН СССР), 7 мая 1984 (07.05.84), формула</p>	1.5

Формы PCT/ISA/210 (продолжение второго листа) (март 1992)

フロントページの続き

- (71)出願人 ブルベンスカヤ, Наталія Михайловна
ロシア連邦, 140476, Москоフスカヤ オ
ブラスト オゼルスキー エルーオン, セ
ロ センニツィー (番地なし)
- (71)出願人 コンドラショーバ, タティアナ ティホノ
フナ
ロシア連邦, 129224, モスコー, ウリツァ
セベロドビンスカヤ 9-305
- (71)出願人 カランタル, イリナ ロボフナ
ロシア連邦, 125414, モスコー, ウリツァ
フェスティバルナヤ, 28-66
- (71)出願人 トロボフ, ユーリー マルケロビチ
キルギスタン共和国, 720020, ベシケク,
ウリツァ モルディバエバ, 28-24
- (71)出願人 セメノバ, ガリナ Федоровна
ロシア連邦, 113209, モスコー, ウリツァ
ベレコブスカヤ 11-43
- (71)出願人 ナルツィソフ, Рюрик Брадониович
ロシア連邦, 115304, モスコー, ウリツァ
メディコフ 24-47
- (71)出願人 カリニナ, Елена Валентиновна
ロシア連邦, 117465, モスコー, ウリツィ
ア ティбри Стан 15-14
- (72)発明者 コミスサローバ, Илина Алексеевна
ロシア連邦, 115304, モスコー, ウリツァ
メディコフ 24-47
- (72)発明者 Гдコーба, Юрий Васильевич
ロシア連邦, 123298, モスコー, ウリツァ
ベルザリナ 9-94
- (72)発明者 Солдатенков, Татьяна Дмитриевна
ロシア連邦, 109028, モスコー, ボクロフ
スキー Бурбал 14/5-73
- (72)発明者 ブルベンスカヤ, Наталія Михайловна
ロシア連邦, 140476, Москоフスカヤ オ
ブラスト オゼルスキー エルーオン, セ
ロ センニツィー (番地なし)
- (72)発明者 Кондрашова, Татьяна Тихоновна
ロシア連邦, 129224, モスコー, ウリツァ
セベロдвинскаヤ 9-305
- (72)発明者 Калантар, Ирина Робовна
ロシア連邦, 125414, モスコー, ウリツァ
フェスティбалнаヤ, 28-66

フロントページの続き

(72)発明者 トロポフ、ユーリー マルケロビチ
キルギスタン共和国, 720020, ベシケク,
ウリツァ モルディバエバ, 28-24

(72)発明者 セメノバ, ガリナ フェドロフナ
ロシア連邦, 113209, モスコー, ウリツァ
ベレコブスカヤ 11-43

(72)発明者 ナルツィソフ, リュリク プラトノビチ
ロシア連邦, 115304, モスコー, ウリツァ
メディコフ 24-47

(72)発明者 カリニナ, エレナ バレンティノフナ
ロシア連邦, 117465, モスコー, ウリツィ
ア ティブリ スタン 15-14